

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 9/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15291 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1997 (01.05.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04585 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1996 (22.10.96) (30) Prioritätsdaten: 195 39 363.5 23. Oktober 1995 (23.10.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). HÄRTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann- Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHIESSL, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 11b, D-67454 Haßloch (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE). (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD OF PRODUCING MEDICAMENTS IN SOLID FORM (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIFORMEN (57) Abstract <p>The invention concerns a method of producing medicaments in solid form by mixing and melting at least one pharmacologically acceptable polymer binder, at least one pharmaceutical active substance and optionally conventional pharmaceutical additives in the absence of a solvent to form a plastic mixture, and shaping the mixture to form the desired medicament, mixing and melting being carried out in separate stages. The method according to the invention enables high-quality medicaments to be produced in a simple and careful manner.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, wobei man das Vermischen und Aufschmelzen in voneinander getrennten Stufen vornimmt. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine einfache und schonende Herstellung der Arzneiformen in hoher Produktqualität.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIFORMEN

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen eines pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittels, mindestens
5 eines pharmazeutischen Wirkstoffes und gegebenenfalls üblicher pharmazeutischer Additive in Abwesenheit eines Lösungsmittels.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Zunächst werden die Bestandteile der Arzneiform in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und
10 formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige Verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der Verwendung eines Lösungsmittels und in der Vielzahl der erforderlichen
15 Stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige lösungsmittelfreie Schmelze aus einem
25 polymeren Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalandrier mit Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256. Ein Problem bei diesem kontinuierlichen Verfahren ist die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderliche
30 exakte Dosierung aller Einzelkomponenten. Es erschien nicht praktikabel, eine Vormischung der Komponenten herzustellen und diese Vormischung in den Extruder einzuspeisen, weil die Gefahr einer Entmischung der Komponenten und damit der Herstellung von Arzneiformen ungleichmäßiger Zusammensetzung zu groß ist. Gemäß der
35 EP-A-337 256 wird zur Vermeidung dieses Problems vorgeschlagen, die einzelnen Komponenten kontinuierlich in den Trichter eines

Extruders zu dosieren. Die Dosierung erfolgt mit Hilfe der sehr präzise arbeitenden Differentialdosierwaagen. Dennoch können Dosierschwankungen nicht vollständig vermieden werden, weil die Differentialdosierwaagen beim Befüllen volumetrisch betrieben werden müssen. Das hat zur Folge, daß zumindest ein Teil der erhaltenen Arzneiformen nicht den Anforderungen entspricht.

Ein weiterer Nachteil des in der EP-A-337 256 beschriebenen Verfahrens ist der hohe Aufwand zur Verteilung des pulverförmigen Wirkstoffs beim Mischvorgang in der plastischen Zone des Extruders, um die notwendige axiale Rückmischung realisieren zu können. Die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder erfordert, um eine ausreichende Vermischung zu bewirken, eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung. Dadurch kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoffes kommen.

Die WO-A-94/25008 beschreibt die Herstellung einer wirkstoffhaltigen Lösung auf Basis von Polyvinylpyrrolidon niedrigen K-Wertes in Kombination mit bestimmten Estern als Weichmacher. Bei den in Betracht gezogenen Estern handelt es sich um klare viskose Flüssigkeiten, wobei Triethylcitrat und Glycerintriacetat bevorzugt sind. Der Esteranteil in dieser Kombination beträgt mindestens 50 %. Für die Herstellung des Kapselinhaltes werden Polyvinylpyrrolidon und Wirkstoff unter Erhitzen zu einer homogenen Lösung verarbeitet. Der hohe Weichmacheranteil in der erwähnten Kombination führt zu dem sogenannten kalten Fluß des erstarrten Lösungsmittelsystems, das daher nicht lagerstabil ist. Es ist deshalb erforderlich, die Lösung in Weichgelatine kapseln abzufüllen. Das Verfahren erfordert daher einen weiteren Schritt und ist zur Herstellung fester Arzneiformen nicht geeignet.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und schonendes Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arz-

neiformen zuverlässig mit gleichbleibender Zusammensetzung herzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man das Vermischen und Aufschmelzen der Komponenten voneinander entkoppelt in einem separaten Schritt durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

Erfindungsgemäß werden das Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich vorgenommen. Es ist bevorzugt, zuerst die Komponenten zu vermischen und dann aufzuschmelzen. Insbesondere bei empfindlichen Wirkstoffen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und gegebenenfalls vorzuvermischen, und dann den Wirkstoff oder die Wirkstoffe einzumischen (Homogenisieren).

Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer sowie vorzugsweise Kneter, wie Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer). Als Kneter verwendet man zweckmäßigerweise ein selbstreinigendes Aggregat.

Vorzugsweise verwendet man solche Vorrichtungen für das erfindungsgemäße Verfahren, in denen sowohl die Mischstufe als auch die Aufschmelzstufe hintereinander (ggf. in derselben Vorrichtung) durchgeführt werden können. Knetter sind hierfür besonders geeignet. Je nach Bedarf kann die Drehzahl im Knetter temperaturgeregelt eingestellt werden, d.h. man kann mit niedriger Drehzahl in der Mischstufe arbeiten und die Drehzahl dann beim Aufschmelzen erhöhen.

10 Das Mischen und/oder Aufschmelzen kann auch in zwei oder mehreren diskontinuierlich arbeitenden Vorrichtungen parallel oder im Wechsel erfolgen, um die nachgeschaltete Ausformvorrichtung kontinuierlich betreiben zu können.

15 Im allgemeinen liegen die einzelnen Ausgangskomponenten in Vorratsbehältern vor und werden über Waagen diskontinuierlich der Mischvorrichtung zugeführt. Wie schon erwähnt, können dabei entweder alle Komponenten vor Inbetriebnahme der Mischvorrichtung zugegeben und dann vermischt werden oder es kann zunächst das
20 Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Additiven, vorgelegt, aufgeschmolzen und vorvermischt werden. Nach dem Aufschmelzen kann dann ein Wirkstoff eingemischt werden (Homogenisieren). Dies ist insbesondere von Vorteil, wenn es sich um einen scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoff handelt,
25 weil dann die Zeit, während der er den in der Aufschmelzstufe herrschenden hohen Scherkräften und hohen Temperaturen ausgesetzt ist, wesentlich kürzer ist.

Im Vergleich zu dem Verfahren gemäß EP-A-337 256 ist beim erfindungsgemäßen Verfahren der Aufwand für die Dosierung der Komponenten reduziert. Schwankungen in der Produktqualität werden vermieden, das heißt, das erfindungsgemäße Verfahren liefert die gewünschten Arzneiformen zuverlässig und mit den gewünschten Spezifikationen.

Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

- 10 Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-
- 15 Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere
- 20 Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere
- 25 20 bis 35.

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

30

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch

35

akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B.

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind,

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-
5 Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Ge-
10 samtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische
15 Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.
20

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).
25

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen
30 Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie
35 Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) ange-

geben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe
5 beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Einzigste Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

10 Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro
15 Dosisseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis
20 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotin-
25 amid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-
30 Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

35 Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amika-

cin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufoexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinyloestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin,

Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, 5 Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, 10 Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, 15 Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer 20 oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. 25 Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

30 Das erhaltene Gemisch ist lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

Das Ausformen des Gemisches wird nach üblichen Methoden kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Übliche Methoden 35 sind beispielsweise:

Heißgranulierung, die zu linsenförmigen Pellets mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm führt;

5 Kaltgranulierung, die zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt;

Kalandrierung in einem Kalandrierer mit zwei Formwalzen, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben;

10

Extrusion und Verformung des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben.

15

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste pharmazeutische Formen sind insbesondere Dragees, Pellets, Granulate und Tabletten. Die erhaltenen Formen, insbesondere die Granulate, können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden, beispielsweise in Hartgelatinekapiteln. Granu-

20

late können auch in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Die erhaltenen Arzneiformen können abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstoff-

25

freisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die

30

Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt also auch die Herstellung von Arzneiformen nach konventionellen Methoden, wie Verpressen eines Granulates zu Tabletten, jedoch ohne die Nachteile dieser konventionellen Verfahren.

35

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

In einem mit Sigma-Schaukeln bestückten, über einen Doppelmantel beheizbaren Knetter mit einem Fassungsvermögen von 2 l werden
5 zunächst 500 g Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und
300 g Sorbit bei 100 Umdrehungen pro Minute auf etwa 110°C er-
hitzt und in 15 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden
200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Das Gemisch wird unter
2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute
10 homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse über eine
Austragsschnecke als Strang in einen Kalandrier mit zwei Formwalzen
gefahren und ausgeformt, wie beispielsweise in der EP-A-240 904
15 beschrieben. Man erhält transparente Oblong-Tabletten, in denen
der Wirkstoff als feste Lösung vorliegt und die den Wirkstoff als
Bolus-Dosis freisetzen. Die Tabletten besitzen eine Freisetzung
von mehr als 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den
Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

20

Beispiel 2

In dem in Beispiel 1 beschriebenen Knetter werden zunächst 500 g
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer und 300 g Mannit bei 100
25 Umdrehungen pro Minute von Raumtemperatur auf etwa 100°C erhitzt
und in 10 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g
pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Die Gesamtmasse wird unter
2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute
homogenisiert.

30

Anschließend wird die hoch-viskose Masse wie in Beispiel 1 be-
schrieben, zu Oblong-Tabletten von 200 mg, die den Wirkstoff als
Bolus-Dosis freisetzen, ausgeformt. Die erhaltenen Tabletten
zeigen eine Freisetzung von > 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH
35 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das erwähnte Gemisch keinen Weichmacher enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bindemittel verwendet, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen mit einem K-Wert von mehr als 17, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyhydroxyacrylaten, Polyhydroxymethacrylaten, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Vermischen in einem Knetter erfolgt.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst alle Komponenten vermischt und das Gemisch anschließend aufschmilzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst das polymere Bindemittel und gegebenenfalls übliche pharmazeutische Additive aufschmilzt und anschließend den pharmazeutischen Wirkstoff zumischt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen und Aufschmelzen in der gleichen Apparatur vorgenommen wird.
- 5 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch zu Dragees, Pellets, Tabletten oder Granulaten ausformt.
- 10 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Granulat zu Tabletten preßt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 96/04585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 204 596 A (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 see column 5; examples 1-17 -----	1-6,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 1997

Date of mailing of the international search report

04.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 96/04585

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 204596 A	10-12-86	FR 2581541 A	14-11-86
		AU 579012 B	10-11-88
		AU 5722486 A	13-11-86
		CA 1266841 A	20-03-90
		JP 61260029 A	18-11-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

males Aktenzeichen

PCT/EP 96/04585

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 204 596 A (RHONE-POULENC SANTE) 10.Dezember 1986 siehe Spalte 5; Beispiele 1-17 -----	1-6,8,9

☐

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24.März 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04585

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 204596 A	10-12-86	FR 2581541 A	14-11-86
		AU 579012 B	10-11-88
		AU 5722486 A	13-11-86
		CA 1266841 A	20-03-90
		JP 61260029 A	18-11-86